



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102597030 B

(45) 授权公告日 2013. 11. 06

(21) 申请号 201080045686. 6

(22) 申请日 2010. 09. 09

(30) 优先权数据

09305830. 3 2009. 09. 10 EP

61/241, 183 2009. 09. 10 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 04. 10

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2010/063227 2010. 09. 09

(87) PCT申请的公布数据

W02011/029867 EN 2011. 03. 17

(73) 专利权人 欧克露杰尔公司

地址 法国茹伊桑若萨

专利权人 国家科学研究中心

巴黎第十一大学

法国公立援助医院

巴黎大学迪德罗特第七分校

(72) 发明人 L·穆瓦纳 L·贝杜埃 A·洛朗

D·拉巴尔 M·瓦塞夫 V·N·源

(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司

公司 11314

代理人 程伟

(51) Int. Cl.

C08F 290/06 (2006. 01)

A61K 47/48 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101265311 A, 2008. 09. 17, 说明书第 1-4 页.

汪民. “MMA-PEG-PLA 两亲性嵌段共聚物的合成及其在制备胶束和药物释放中的应用”. 《中国优秀硕士学位论文全文数据库 工程科技 I 辑》. 2009, (第 04 期), 第 B020-22 页.

A0 Saeed 等. “one-pot controlled synthesis of biodegradable and biocompatible copolymer micelles”. 《J. Mater. Chem. 》. 2009, 第 19 卷 (第 26 期), 第 4529-4535 页.

A0 Saeed 等. “one-pot controlled synthesis of biodegradable and biocompatible copolymer micelles”. 《J. Mater. Chem. 》. 2009, 第 19 卷 (第 26 期), 第 4529-4535 页.

汪民. “MMA-PEG-PLA 两亲性嵌段共聚物的合成及其在制备胶束和药物释放中的应用”. 《中国优秀硕士学位论文全文数据库 工程科技 I 辑》. 2009, (第 04 期), 第 B020-22 页.

审查员 陈启宏

权利要求书3页 说明书15页

(54) 发明名称

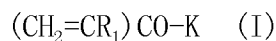
可植入的可生物吸收的聚合物

(57) 摘要

本发明涉及由以下 (i) 和 (ii) 的聚合而得到的聚合物:(i) 至少一种通式 (I) 的单体:($\text{CH}_2 = \text{CR}_1\text{CO-K(I)}$), 其中:K 代表 O-Z 或 NH-Z, Z 代表 (CR_2R_3)_m-CH₃、($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$)_m-H、($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$)_m-CH₃、(CH_2)_m-NR₄R₅, 其中 m 代表 1 至 30 的整数;R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 独立地代表 H 或 C1-C6 烷基;和 (ii) 至少一种可生物吸收的嵌段共聚物交联剂。

1. 一种由以下 (i) 和 (ii) 的聚合而得到聚合物：

(i) 至少一种通式 (I) 的单体



其中：

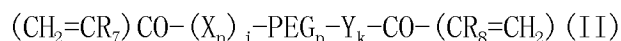
-K 代表 O-Z 或 NH-Z, Z 代表 $(\text{CR}_2\text{R}_3)_m-\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_m-\text{H}$ 、 $(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_m-\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_m-\text{NR}_4\text{R}_5$, 其中 m 代表 1 至 30 的整数；

$-\text{R}_1$ 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立地代表 H 或 C1-C6 烷基；

和

(ii) 至少一种可生物吸收的嵌段共聚物交联剂, 其中所述可生物吸收的嵌段共聚物交联剂为线性的, 并且在其两个末端都存在 $(\text{CH}_2=(\text{CR}_6))$ -基团, 其中 R_6 独立地代表 H 或 C1-C6 烷基, 并且其中所述可生物吸收的嵌段共聚物交联剂的嵌段选自聚乙二醇 (PEG)、聚乳酸 (PLA)、聚羟基乙酸 (PGA) 和乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA)。

2. 根据权利要求 1 所述的聚合物, 其中所述可生物吸收的嵌段共聚物交联剂为以下通式 (II):



其中：

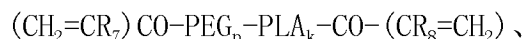
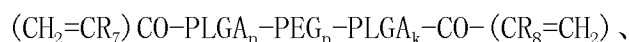
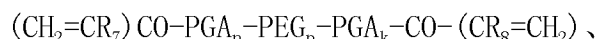
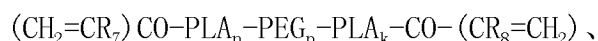
$-\text{R}_7$ 和 R_8 独立地代表 H 或 C1-C6 烷基；

-X 和 Y 独立地代表 PLA、PGA 或 PLGA；

$-n$ 、 p 和 k 分别代表 X、PEG 和 Y 的聚合度, n 和 k 独立地为 1 至 150 的整数, 并且 p 为 1 至 100 的整数；

$-j$ 代表 0 或 1。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的聚合物, 其中所述可生物吸收的嵌段共聚物交联剂选自以下通式：



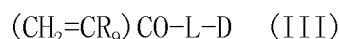
其中 R_7 、 R_8 、 n 、 p 和 k 如权利要求 2 中的限定。

4. 根据权利要求 1 所述的聚合物, 其中所述通式 (I) 单体选自丙烯酸仲丁酯、丙烯酸正丁酯、丙烯酸叔丁酯、甲基丙烯酸叔丁酯、甲基丙烯酸甲酯、(甲基)丙烯酸-N-二甲基-氨基乙酯、(甲基)丙烯酸-N,N-二甲氨基丙酯、(甲基)丙烯酸叔丁基氨基乙酯、N,N-二乙氨基丙烯酸酯、丙烯酸酯封端聚(环氧乙烷)、甲基丙烯酸酯封端聚(环氧乙烷)、甲氧基聚(环氧乙烷)甲基丙烯酸酯、丁氧基聚(环氧乙烷)甲基丙烯酸酯、丙烯酸酯封端聚(乙二醇)、甲基丙烯酸酯封端聚(乙二醇)、甲氧基聚(乙二醇)甲基丙烯酸酯、丁氧基聚(乙二醇)甲基丙烯酸酯。

5. 根据权利要求 1 所述的聚合物, 其中所述通式 (I) 单体为聚(乙二醇)甲醚甲基丙烯酸酯。

6. 根据权利要求1所述的聚合物,其由所述至少一种单体、所述至少一种可生物吸收的嵌段共聚物交联剂和至少一种其它的单体的聚合而得到,所述其它的单体选自:

(i) 以下通式(III)的药物运载单体:



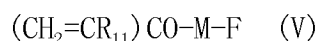
其中:

-R₉ 代表 H 或 C1-C6 烷基;

-L 代表具有 1 至 20 个碳原子的链接部分,所述 L 包含链接到 D 基团的可水解的官能团;

-D 基团代表药物或前体药物;和

(ii) 以下通式(V)的带电荷的、可电离的、亲水的或疏水的单体:



其中:

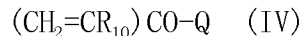
-R₁₁ 代表 H 或 C1-C6 烷基;

-M 代表单键或具有 1 至 20 个碳原子的链接部分;

-F 代表最多具有 100 个原子的带电荷的、可电离的、亲水的或疏水的基团。

7. 根据权利要求6所述的聚合物,其由所述至少一种单体、所述至少一种可生物吸收的嵌段共聚物交联剂和所述药物运载单体的聚合而得到。

8. 根据权利要求6或7所述的聚合物,其由所述至少一种单体、所述至少一种可生物吸收的嵌段共聚物交联剂、至少一种所述药物运载单体、任选的至少一种所述带电荷的、可电离的、亲水的或疏水的单体和至少一种以下通式(IV)的亲水单体的聚合而得到:



其中:

-R₁₀ 代表 H 或 C1-C6 烷基;

-Q 代表任选地被至少一个选自羟基、氧代或氨基官能团的取代基取代的 C1-C100 烷基。

9. 根据权利要求8所述的聚合物,其中所述亲水单体选自(甲基)丙烯酰胺、(甲基)丙烯酸-2-羟乙酯、N-乙烯基-2-吡咯烷酮、(甲基)丙烯酸丁酯、丙烯酸、丙烯酸酐、N-三羟甲基甲基丙烯酰胺、单(甲基)丙烯酸甘油酯、(甲基)丙烯酸羟丙酯、(甲基)丙烯酸-4-羟丁酯。

10. 根据权利要求6所述的聚合物,其由所述至少一种单体、所述至少一种嵌段共聚物交联剂和至少一种所述带电荷的、可电离的、亲水的或疏水的单体的聚合而得到。

11. 根据权利要求6所述的聚合物,其中 F 选自 COOH、COO⁻、SO₃H、SO₃⁻、PO₄H₂、PO₄H⁻、PO₄²⁻、NR₁₁R₁₂、NR₁₁R₁₂R₁₃⁺, R₁₁、R₁₂ 和 R₁₃ 独立地代表 H 或 C1-C6 烷基、具有 1 至 20 个碳原子的线性或支化的烷基、具有 5 至 20 个碳原子的芳基、冠醚和环糊精。

12. 根据权利要求6所述的聚合物,其装载药物或前体药物。

13. 根据权利要求6所述的聚合物,其中所述药物或所述前体药物为抗癌药物或 NSAID。

14. 根据权利要求1或权利要求6所述的聚合物,其为薄膜、泡沫、颗粒、团块、线或海绵的形式。

15. 根据权利要求 14 所述的聚合物,其中所述颗粒为球形颗粒。
16. 一种药学组合物,其包括与药学上可接受的载体联合的至少一种根据权利要求 1 或权利要求 6 所述的聚合物。
17. 根据权利要求 16 所述的药学组合物,其作为植入剂使用。
18. 根据权利要求 17 所述的药学组合物,其用于植入到组织、内部解剖间隙、体腔、管和血管中。
19. 根据权利要求 16 或 17 所述的药学组合物在制备用于治疗炎症或癌症的药物中的用途。

可植入的可生物吸收的聚合物

技术领域

[0001] 本发明涉及易于植入人体且任选地向人体传递药物的可溶胀且可生物吸收的交联聚合物。

背景技术

[0002] 在生物材料埋植领域中,需要可吸收且可溶胀的颗粒。然而,迄今为止已经想到的只有不彻底的解决方案。

[0003] 至此,在植入到组织中或注射到腔、管或血管中之后,明胶海绵是可生物降解的。所述明胶海绵可用生理盐水和 / 或造影剂浸渍。

[0004] 然而,所述明胶海绵在其水合之后会失去其形状和阻抗(resistance)。另外,吸收速度也有很大的可变性,所述吸收速度受到许多因素的影响,比如类型、均匀性、尺寸、可能的酶以及局部的炎症反应。而且,因为可吸收明胶的质量可大范围地变化,所以栓塞的吸收时间也将需要可变的时间。

[0005] 另一个尝试在于葡聚糖淀粉微球(来自Pharmacia的Spherex®;来自Pharmaceut的Embocept®),已经想到将其用于提供可吸收的植入剂。实际上,这些葡聚糖淀粉微球(其无毒、容易降解并且尤其用于提供临时的血管阻塞)主要用于与化疗药物共同给药时的肿瘤治疗。

[0006] 然而,葡聚糖淀粉微球受困于多个局限性。首先,仅可获得直径为100微米以下的小尺寸的这类微球。如此小的直径无法实现靶向的栓塞,特别是用于近端的阻塞。此外,吸收迅速,通常的半衰期为1小时以下,并且由于所述半衰期随着酶吸收给定量的微球的能力而变化,所以无法精确预测。

[0007] 也已经提出将基于丙烯酸和PVA共聚物的可吸收水的干微球作为可溶胀的植入剂(Osuga等人,(2002)J Vase Interv Radiol.,13:929-34)。在商品外观下(Quadrasphere®,Biosphere Medical),这些微球处于干燥形式。使用这些微球时,将它们与生理盐水和 / 或含碘显影剂混合。与它们初始尺寸相比,这些微球在吸水后的最终尺寸根据介质的离子电荷而改变(在生理盐水和显影剂中分别 $\times 2$ 或 $\times 4$)。

[0008] 然而,最终尺寸改变太多以致于不允许控制这些微球在植入后的最终体积,这严重地限制了它们的用途。此外,这些微球不是可吸收的。

[0009] 因此,本发明的目的在于解决以上问题。

发明内容

[0010] 本发明起因于本发明人的令人意想不到的发现,所述发现为,在通过可生物吸收的基于PLGA、PEG和 / 或PLA的嵌段共聚物交联的聚合物中,中性(甲基)丙烯酸酯的存在能够影响这种聚合物的降解速率,同时还允许控制所述聚合物的溶胀。另外,当所述聚合物作为球形颗粒提供时,甚至能在膨胀时维持球形。

[0011] 此外,本发明人在对绵羊肩关节进行的动物实验中进一步证实,与现有技术的微

球不同,基于本发明的聚合物的微球迅速地并入到滑膜组织,并且所述微球在滑膜中的保留时间至少为数周(1个月),使得本发明的微球适合于在滑膜中将药物传递数周或数月。

[0012] 因此,本发明涉及由(i)和(ii)的聚合而得到的聚合物:

[0013] (i)至少一种通式(I)单体

[0014] $(\text{CH}_2 = \text{CR}_1)\text{CO-K}$ (I)

[0015] 其中:

[0016] -K代表O-Z或NH-Z,Z代表 $(\text{CR}_2\text{R}_3)_m\text{-CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_m\text{-H}$ 、 $(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_m\text{-CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{-NR}_4\text{R}_5$,其中m代表1至30的整数;

[0017] -R_1 、 -R_2 、 -R_3 、 -R_4 和 -R_5 独立地代表H或C1-C6烷基;

[0018] 并且

[0019] (ii)至少一种可生物吸收的嵌段共聚物交联剂。

[0020] 在本发明的具体实施方案中,如上文限定的聚合物由所述至少一种单体、所述至少一种可生物吸收的嵌段共聚物交联剂和至少一种其它的单体的聚合而得到,所述其它的单体选自:

[0021] (i)以下通式(III)的药物运载单体:

[0022] $(\text{CH}_2 = \text{CR}_9)\text{CO-L-D}$ (III)

[0023] 其中:

[0024] -R_9 代表H或C1-C6烷基;

[0025] -L代表具有1至20个碳原子的链接部分,所述L包括链接到D基团的可水解的官能团;

[0026] -D基团代表药物或前体药物;和

[0027] (ii)以下通式(V)的带电荷的、可电离的、亲水的或疏水的单体:

[0028] $(\text{CH}_2 = \text{CH}_{11})\text{CO-M-F}$ (V)

[0029] 其中:

[0030] -R_{11} 代表H或C1-C6烷基;

[0031] -M代表单键或具有1至20个碳原子的链接部分;

[0032] -F代表最多具有100个原子的带电荷的、可电离的、亲水的或疏水的基团。

[0033] 在本发明的另一个具体实施方案中,如上文限定的聚合物由所述至少一种单体、所述至少一种可生物吸收的嵌段共聚物交联剂和所述药物运载单体的聚合而得到。

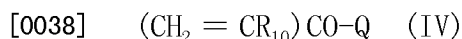
[0034] 在本发明的另一个具体实施方案中,如上文限定的聚合物由所述至少一种单体、所述至少一种可生物吸收的嵌段共聚物交联剂和至少一种所述带电荷的、可电离的、亲水的或疏水的单体的聚合而得到。

[0035] 这些具体实施方案的优点在于,当本发明的聚合物是由如上文限定的药物运载单体聚合而成时,所述聚合物可作为药物传递系统使用。此外,当本发明的聚合物是由如上文限定的带电荷的、可电离的、亲水的或疏水的单体聚合而成时,所述聚合物可具有不同的物理-化学表面特性,所述表面特性使得能够装载(即非共价吸附)待传递的药物。

[0036] 因此,在本发明另一个具体实施方案中,如上文限定的聚合物装载药物或前体药物。

[0037] 在本发明另一个具体实施方案中,如上文限定的聚合物由所述至少一种单体、所

述至少一种嵌段共聚物交联剂、至少一种所述药物运载单体、任选的至少一种所述带电荷的、可电离的、亲水的或疏水的单体和至少一种以下通式 (IV) 的亲水单体的聚合而得到：



[0039] 其中：

[0040] $-\text{R}_{10}$ 代表 H 或 C1-C6 烷基；

[0041] $-\text{Q}$ 代表任选地被至少一个选自羟基、氧代或氨基官能团的取代基取代的 C1-C100 烷基。

[0042] 在本发明的聚合物中并入如上文限定的亲水单体的优势在于其允许通过本发明的聚合物来调节药物的释放。

[0043] 本发明还涉及如上文限定的至少一种聚合物作为药剂的用途。

[0044] 本发明还涉及药学组合物，其包含与药学上可接受的载体相联合的至少一种如上文限定的聚合物。

具体实施方式

[0045] 可生物吸收的嵌段共聚物

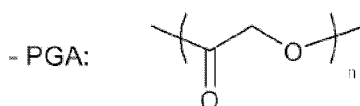
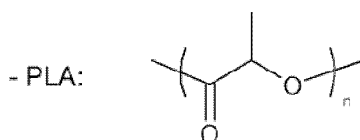
[0046] 本文所用的表述“可生物吸收”是指所述嵌段共聚物在给药至活的生物体（优选哺乳动物生物体，特别是人类）时降解或解聚。本文所用的“可生物吸收”表明所述嵌段共聚物可水解。

[0047] 优选地，如上文限定的可生物吸收的嵌段共聚物交联剂为线性的，并且在两个末端都存在 $(\text{CH}_2 = (\text{CR}_6))$ -基团，其中 R_6 独立地代表 H 或 C1-C6 烷基。所述可生物吸收的嵌段共聚物交联剂还优选二嵌段或三嵌段共聚物。

[0048] 如上文限定的可生物吸收的嵌段共聚物交联剂的嵌段还优选地选自聚乙二醇 (PEG)、聚乳酸（也称聚丙交酯）(PLA)、聚羟基乙酸（也称聚乙交酯）(PGA) 和乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA)。

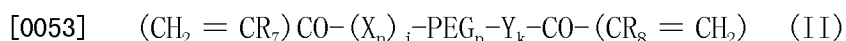
[0049] 本领域技术人员熟知的是，PEG、PLA 和 PGA 可表示如下，n 代表它们的聚合度：

[0050]



[0051] 对于同时包含乳酸和羟基乙酸单元的 PLGA，聚合度是乳酸和羟基乙酸单元的数量之和。

[0052] 更加优选地，如上文限定的可生物吸收的嵌段共聚物交联剂为以下通式 (II)：



[0054] 其中：

[0055] $-R_7$ 和 R_8 独立地代表 H 或 C1-C6 烷基；

[0056] $-X$ 和 Y 独立地代表 PLA、PGA 或 PLGA；

[0057] $-n$ 、 p 和 k 分别代表 X、PEG 和 Y 的聚合度， n 和 k 独立地为 1 至 150 的整数，并且 p 为 1 至 100 的整数；

[0058] $-j$ 代表 0 或 1。

[0059] 最优选地，如上文限定的可生物吸收的嵌段共聚物交联剂选自以下通式：

[0060] $(CH_2 = CR_7)CO-PLA_n-PEG_p-PLA_k-CO-(CR_8 = CH_2)$ 、

[0061] $(CH_2 = CR_7)CO-PGA_n-PEG_p-PGA_k-CO-(CR_8 = CH_2)$ 、

[0062] $(CH_2 = CR_7)CO-PLGA_n-PEG_p-PLGA_k-CO-(CR_8 = CH_2)$ 、

[0063] $(CH_2 = CR_7)CO-PEG_p-PLA_k-CO-(CR_8 = CH_2)$ 、

[0064] $(CH_2 = CR_7)CO-PEG_p-PGA_k-CO-(CR_8 = CH_2)$ 和

[0065] $(CH_2 = CR_7)CO-PEG_p-PLGA_k-CO-(CR_8 = CH_2)$ ；

[0066] 其中 R_7 、 R_8 、 n 、 p 和 k 如上文中的限定。

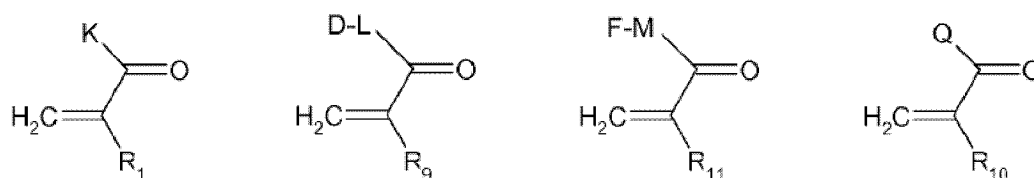
[0067] 聚合物

[0068] 对本领域技术人员而言显而易见的是，本发明的聚合物为生物可吸收的（即可水解的）交联聚合物。特别地，本发明的聚合物由至少一条如上文限定的单体聚合而成的链组成，其中至少一条链通过如上文限定的可生物吸收的嵌段共聚物交联剂而交联。

[0069] 有利的是，本发明的聚合物为可溶胀的，即本发明的聚合物具有吸收液体、特别是吸收水的能力。

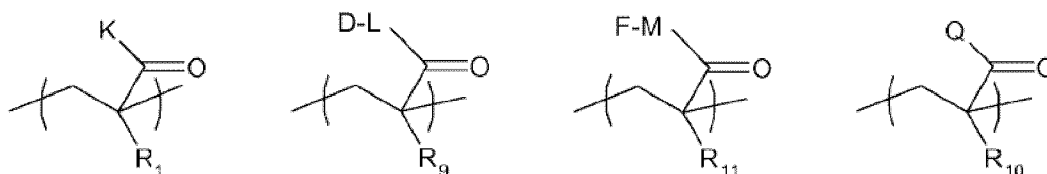
[0070] 对本领域技术人员而言同样显而易见并作为例子的是，本发明的单体也可表示如下：

[0071]



[0072] 经过聚合，本发明的单体此时可表示如下：

[0073]



[0074] 优选地，如上文限定的通式 (I) 单体选自丙烯酸仲丁酯、丙烯酸正丁酯、丙烯酸叔丁酯、甲基丙烯酸叔丁酯、甲基丙烯酸甲酯、(甲基)丙烯酸-N-二甲基-氨基乙酯、(甲基)丙烯酸-N,N-二甲氨基丙酯、(甲基)丙烯酸叔丁基氨基乙酯、N,N-二乙氨基丙烯酸酯、丙烯酸酯封端聚(环氧乙烷)、甲基丙烯酸酯封端聚(环氧乙烷)、甲氧基聚(环氧乙烷)甲基丙烯酸酯、丁氧基聚(环氧乙烷)甲基丙烯酸酯、丙烯酸酯封端聚(乙二醇)、甲基丙烯酸酯封端聚(乙二醇)、甲氧基聚(乙二醇)甲基丙烯酸酯、丁氧基聚(乙二醇)甲基丙烯酸酯。

[0075] 最优选地，如上文限定的通式 (I) 单体为聚(乙二醇)甲醚甲基丙烯酸酯。

[0076] 如上文限定的亲水单体还优选地选自(甲基)丙烯酰胺、(甲基)丙烯酸-2-羟乙酯、N-乙烯基-2-吡咯烷酮、(甲基)丙烯酸丁酯、丙烯酸、丙烯酸酐、N-三羟甲基甲基丙烯酰胺、单(甲基)丙烯酸甘油酯、(甲基)丙烯酸羟丙酯、(甲基)丙烯酸-4-羟丁酯。

[0077] 此外, F 优选地选自 COOH 、 COO^- 、 SO_3H 、 SO_3^- 、 PO_4H_2 、 PO_4H^- 、 pO_4^{2-} 、 $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}\text{R}_{13}^+$ 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 独立地代表 H 或 C1-C6 烷基、具有 1 至 20 个碳原子的线性或支化的烷基、具有 5 至 20 个碳原子的芳基、冠醚和环糊精。

[0078] L 和 M 还优选地为以下通式:

[0079] $\text{O-T-(U)}_q\text{-T}'$ 或 $\text{NH-T-(U)}_q\text{-T}'$

[0080] 其中 T 和 T' 相同或不同, 代表任选地被一个或多个羟基、氧代或氨基取代的 C1-C6 烷基链, U 代表可水解的官能团, 如醚、酰胺、二硫化物、氨基-氧代或酸酐官能团, 并且 q 对于 M 代表 0 至 2 的整数且对于 L 代表 1 至 2 的整数。

[0081] 通过本领域技术人员所熟知的许多方法, 可容易地合成本发明的聚合物。作为例子, 本发明的聚合物可通过悬浮聚合而得到, 所述悬浮聚合使用如下所述的直接方法或反相方法以及实施例中的直接方法或反相方法。

[0082] 直接悬浮可如下进行: (a) 搅拌或搅动包含以下组分的混合物以形成在水包油的悬浮液: (i) 至少一种如上文限定的单体和至少一种可生物吸收的嵌段共聚物交联剂, (ii) 每 100 重量份的所述单体中的聚合引发剂以 0.1 至约 2 重量份的量存在, (iii) 每 100 重量份的所述单体中的表面活性剂以不多于约 5 重量份的量存在, 优选不多于约 3 重量份, 并且最优选 0.5 至 1.5 重量份, 和 (iv) 水; 和 (b) 将所述一种或多种单体与所述可生物吸收的嵌段共聚物交联剂聚合。

[0083] 反相悬浮可如下进行: (a) 搅拌或搅动包含以下组分的混合物以形成油包水的悬浮液: (i) 至少一种如上文限定的单体和至少一种可生物吸收的嵌段共聚物交联剂, (ii) 每 100 重量份的所述单体中的聚合引发剂以 0.1 至约 2 重量份的量存在, (iii) 每 100 重量份的所述单体中的表面活性剂以不多于约 5 重量份的量存在, 优选不多于约 3 重量份, 并且最优选 0.5 至 1.5 重量份, 和 (iv) 油; 和 (b) 将所述单体与所述可生物吸收的嵌段共聚物交联剂聚合。

[0084] 药物

[0085] 本文所用的如上文限定的药物或前体药物可为任何类型并且旨在预防或治疗任何疾病或损伤。

[0086] 优选地, 着眼于与本发明的聚合物的共价相互作用, 所述药物应当携带具有反应活性的官能团, 如羧基、羟基、硫羟基或氨基。例如, 所述药物可包含具有亲酯末端的酸性官能度(丙酸、羧基或乙酸羧基), 所述亲酯末端由芳基衍生物组成。

[0087] 如上文所示, 特别是当本发明的聚合物由至少一种带电荷的、可电离的、亲水的或疏水的单体的聚合而得到时, 所述药物还可被装载于聚合物上, 亦即所述药物通过非共价相互作用而吸附于聚合物上。然后此时, 对待装载的药物或前体药物不限于特别的要求。

[0088] 可通过本领域技术人员所熟知的许多方法来进行装载。例如, 使干燥形式的聚合物在溶液中溶胀 1 小时到 24 小时(取决于所述药物), 所述溶液包含预定量的所述药物或前体药物; 然后经装载的聚合物用 0.9% (重量/体积) 氯化钠溶液清洗两次。

[0089] 此外, 如上文限定的药物优选抗癌药物或非甾体抗炎药(NSAID)。

[0090] 根据本发明的合适的 NSAID 的例子包括布洛芬 (ibuprofen)、酮洛芬 (ketoprofen)、双氯芬酸 (diclofenac)、消炎痛 (indomethacin) 或萘普生 (naproxen)。

[0091] 根据本发明的合适的抗癌药物的例子包括丝裂霉素 (mitomycin)、美法仑 (melphalan)、甲氨蝶呤 (methotrexate)、瑞泰雷希 (raltirexed)、吉西他滨 (gemcitabine)、阿霉素 (doxorubicine) 或伊立替康 (irinotecan)。

[0092] 聚合物的形式

[0093] 优选地,本发明的聚合物为薄膜、泡沫、颗粒、团块、线或海绵的形式,并且最优选球形颗粒的形式。所述球形颗粒优选微球,即溶胀(即水合)后的直径为 1 至 5000 微米,更优选 100 至 600 微米。

[0094] 为了溶胀,本发明的聚合物可吸收(优选以可控的方式吸收)液体(如水),特别是从常用于栓塞处理的溶液吸收液体,所述溶液如生理盐水、葡萄糖溶液、血浆、离子或非离子含碘造影剂、用于核磁共振显影的基于氧化铁的造影剂、药物溶液或者可注射于人体或动物体内的任何无菌非热源液体 (sterile apyrogen liquid)。本发明的聚合物吸收确定量且有限量的水,由此能够预测溶胀后的直径(当所述聚合物为球形颗粒时)。

[0095] 聚合物的药理学和治疗用途

[0096] 有利的是,本发明的球形颗粒形式的聚合物可获得的范围使其特别适合阻塞小动脉,所述小动脉可通过血管造影术探测并且可通过导管导航和微导管导航到达。此外,本发明的聚合物吸收造影剂(如硫酸钡、钨或钽)的能力使其作为不透射线 (radio-opaque) 的微球特别有用。

[0097] 本发明的聚合物的吸收还有利地取决于水解作用而非酶机制。因此,通过调节如上文限定的可生物吸收的交联剂和单体的类型和数量,可容易地控制吸收速度。

[0098] 同样有利的是,本发明的聚合物的吸收可在从数小时至数周的范围,这取决于如上文限定的可生物吸收的交联剂和单体的类型和数量。另外,本发明的聚合物在植入后仅发生有限的局部炎症反应,因为所述聚合物的降解产物无毒且被迅速清除。

[0099] 因此,如上文限定的药学组合物优选作为植入剂使用,特别是用于植入到组织、内部解剖间隙(如腹膜和脑膜间隙)、体腔、管和血管中。

[0100] 此外,如上文限定的药学组合物优选为可注射形式。

[0101] 所述药学组合物还优选包含干燥形式(如是冻干形式)的本发明的聚合物。

[0102] 本发明的药学组合物可优选地在栓塞的情景下使用,特别是用于子宫动脉栓塞术 (UAE) 或用于止血。在栓塞中,本发明的聚合物不需要包含药物或用药物装载。

[0103] 本发明的药学组合物还优选地用于治疗癌症。这种情况下,可通过栓塞,特别通过重复的栓塞和/或通过传递包含于本发明的聚合物中或装载于本发明的聚合物上的抗癌药物或前体药物,从而进行治疗。

[0104] 此外,本发明的药学组合物可优选地用于预防或治疗炎症。在这种情况下,本发明的聚合物优选包含 NSAID 或用 NSAID 装载。特别地,本发明的药学组合物特别适合预防或治疗与以下有关的炎症:

[0105] - 关节腔、肌腱、软骨和骨骼缺陷;

[0106] - 脑外科手术后的手术腔、拔牙后的上颌骨中的手术腔、切除术后骨骼中的手术腔、外科肿瘤切除术后的肝脏或肾脏中的手术腔;

[0107] - 肌肉,特别是在肌炎或断裂的情况下;

[0108] - 中枢神经系统中的脑脊液腔;

[0109] - 关节手术、关节镜检查、关节内灌洗、半月板切除术、切骨术。

[0110] 实施例

[0111] 实施例 1

[0112] 1. 通过 HEMA/PEGMA 方法合成可生物吸收的交联剂:

[0113] 1. 1. PLA

[0114] - 第一步:

[0115] 在装有磁力搅拌棒的干燥的施兰克瓶 (schlenk) 中,在氮气中将丙交酯 (2.2232 克;0.0154 摩尔) 和甲基丙烯酸羟乙酯 (0.75 毫升;0.0062 摩尔) 溶解于 5 毫升甲苯中。通过向以上体系引入 $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ (8 毫克) 的甲苯溶液而引发反应。20 小时后,在 90℃ 下加入 5 毫升的三氯甲烷以稀释反应混合物,并将所形成的聚合物通过在大量石油醚中沉淀而进行纯化。收率为 94%。

[0116] 通过在 CD_3COCD_3 中的 ^1H NMR 表征:1.53 (m, CH_3 , PLA), 1.91 (s, CH_3 , 甲基丙烯酸酯), 4.38 (m, CH_2 , HEMA), 5.17 (m, CH, PLA), 5.65-6.10 (m, $\text{CH}_2 = \text{C}$)。

[0117] - 第二步:

[0118] 通过与甲基丙烯酰氯的反应,凭借在 PLA 链的末端的羟基而进一步改性在第一步中形成的聚合物。在装有磁力搅拌器和滴液漏斗的三颈烧瓶中将该经过初步加工的聚合物 (1.07 毫摩尔的 OH 基团,1 当量) 溶解于无水 CH_2Cl_2 (2.5 毫升) 中。将所述烧瓶中的内容物冷却到 0℃ 并加入三乙胺 (1.5 当量;0.0016 摩尔)。搅拌该溶液,然后向所述溶液逐滴加入甲基丙烯酰氯 (1.5 当量;0.0016 摩尔) 在 CH_2Cl_2 (2.5 毫升) 中的溶液。在 0℃ 下继续搅拌 1 小时,然后在室温下搅拌一夜。通过过滤移除三乙胺盐,并在大量的石油醚中沉淀出聚合物。收率为 95%。

[0119] 通过在 CD_3COCD_3 中的 ^1H NMR 表征:1.53 (m, CH_3 , PLA), 1.91 (m, CH_3 , 甲基丙烯酸酯), 4.39 (m, CH_2 , HEMA), 5.17 (m, CH, PLA), 5.65-6.16 (m, $\text{CH}_2 = \text{C}$)。

[0120] 1. 2. PGA

[0121] - 第一步:

[0122] 在装有磁力搅拌棒的干燥的施兰克瓶中,在氮气中将乙交酯 (0.6 克;0.005 摩尔) 和甲基丙烯酸羟乙酯 (21 毫克;0.0016 摩尔) 溶解于 2 毫升甲苯中。通过向以上体系引入 $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ (5 毫克) 的甲苯溶液而引发反应。20 小时后,在 90℃ 下加入 5 毫升的三氯甲烷以稀释反应混合物,并将所形成的聚合物通过在大量石油醚中沉淀而进行纯化。收率为 96%。

[0123] 通过在 CD_3COCD_3 中的 ^1H NMR 表征:1.91 (s, CH_3 , 甲基丙烯酸酯), 4.38 (m, CH_2 , HEMA), 4.80 (m, CH_2 , PGA), 5.65-6.09 (s, $\text{CH}_2 = \text{C}$)。

[0124] - 第二步:

[0125] 通过与甲基丙烯酰氯的反应,凭借在 PGA 链的末端的羟基而进一步改性在第一步中形成的聚合物。在装有磁力搅拌器和滴液漏斗的三颈烧瓶中将该经过初步加工的聚合物 (1 毫摩尔的 OH 基团,1 当量) 溶解于无水 CH_2Cl_2 (2 毫升) 中。将所述烧瓶中的内容物冷却到 0℃ 并加入三乙胺 (1.5 当量;0.0015 摩尔)。搅拌该溶液,然后向所述溶液逐滴加入甲基丙烯酰氯 (1.5 当量;0.0015 摩尔) 在 CH_2Cl_2 (2 毫升) 中的溶液。在 0℃ 下继续搅拌 1 小

时,然后在室温下搅拌一夜。通过过滤移除三乙胺盐,并在大量的石油醚中沉淀出聚合物。收率为 50%。

[0126] 通过在 CD_3COCD_3 中的 ^1H NMR 表征: 1.90(m, CH_3 , 甲基丙烯酸酯), 4.40(m, CH_2 , HEMA), 4.81(m, CH_2 , PGA), 5.65–6.16(m, $\text{CH}_2 = \text{C}$)。

[0127] 1.3. PLGA

[0128] – 第一步:

[0129] 在装有磁力搅拌棒的干燥的施兰克瓶中,在氮气中将丙交酯(1.18 克;8.23 毫摩尔)、乙交酯(0.95 克;8.23 毫摩尔)和甲基丙烯酸羟乙酯(0.53 克;4.1 毫摩尔)溶解于 5 毫升甲苯中。通过向以上体系引入 $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ (8 毫克)的甲苯溶液而引发反应。20 小时后,在 90°C 下加入 5 毫升的三氯甲烷以稀释反应混合物,并将所形成的聚合物通过在大量石油醚中沉淀而进行纯化。

[0130] 通过在 CD_3COCD_3 中的 ^1H NMR 表征: 1.49(m, CH_3 , PLA), 1.92(s, CH_3 , 甲基丙烯酸酯), 4.44(m, CH_2 , HEMA), 4.83(m, CH_2 , PGA), 5.25(m, CH , PLA), 5.65–6.10(s, $\text{CH}_2 = \text{C}$)。

[0131] – 第二步:

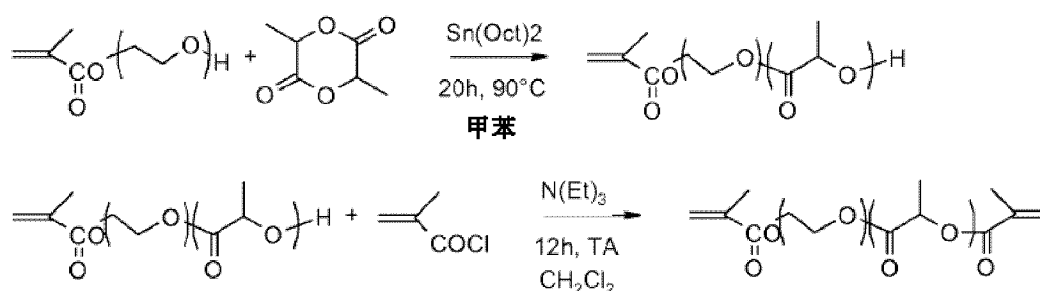
[0132] 通过与甲基丙烯酰氯的反应,凭借在 PLGA 链的末端的羟基而进一步改性在第一步中形成的聚合物。在通常的反应中,在装有磁力搅拌器和滴液漏斗的三颈烧瓶中将经过初步加工的聚合物(8.23 毫摩尔的 OH 基团,1 当量)溶解于无水 CH_2Cl_2 (20 毫升)中。将所述烧瓶中的内容物冷却到 0°C 并加入三乙胺(1.5 当量;12.34 毫摩尔)。搅拌该溶液,然后向所述溶液逐滴加入甲基丙烯酰氯(1.5 当量;12.34 毫摩尔)在 CH_2Cl_2 (10 毫升)中的溶液。在 0°C 下继续搅拌 1 小时,然后在室温下搅拌一夜。通过过滤移除三乙胺盐,并在大量的石油醚中沉淀出聚合物。

[0133] 通过在 CD_3COCD_3 中的 ^1H NMR 表征: 1.51(m, CH_3 , PLA), 1.92(s, CH_3 , 甲基丙烯酸酯), 4.44(m, CH_2 , HEMA), 4.83(m, CH_2 , PGA), 5.25(m, CH , PLA), 5.65–6.16(m, $\text{CH}_2 = \text{C}$)。

[0134] 以下的图示中概括了合成反应:

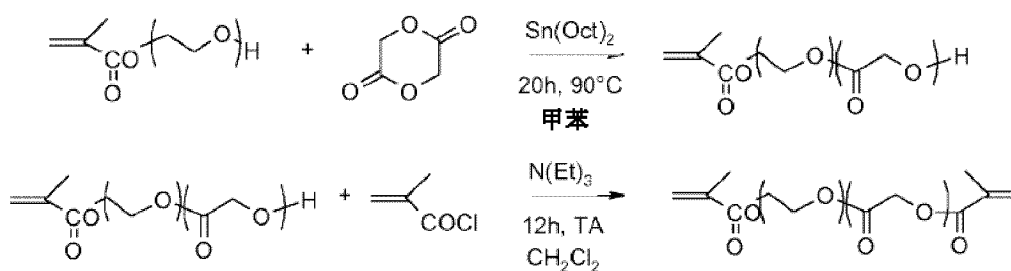
[0135] 丙交酯

[0136]



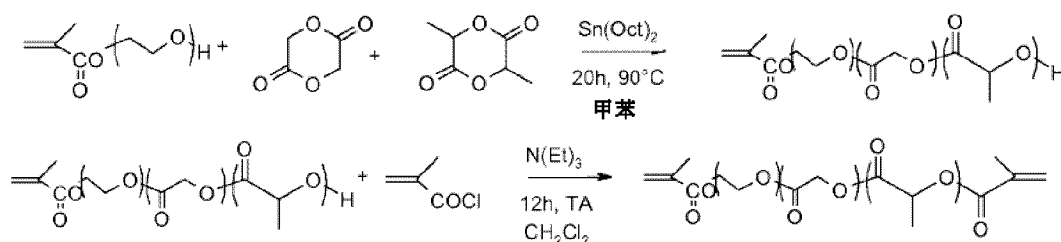
[0137] 乙交酯

[0138]



[0139] 50/50 丙交酯 / 乙交酯

[0140]



[0141] 2. 通过 PEG 的方法合成可生物吸收的交联剂：

[0142] 2.1. PLA 与 TEG (PEG $n = 4$)

[0143] - 第一步：

[0144] 在装有磁力搅拌棒的干燥的施兰克瓶中,使用辛酸亚锡作为催化剂(5 毫克),在氮气中将四甘醇(0.139 克;0.0007 摩尔)与外消旋丙交酯(1.032 克;0.0072 摩尔)在 115°C 下反应 20 小时。然后,将聚合物溶解于三氯甲烷中,在大量的石油醚中沉淀。

[0145] 通过在 CD_3COCD_3 中的 ^1H NMR 表征:1.54(m, CH_3 , PLA), 3.64(m, CH_2 , PEG), 4.26(m, CH_2 , PEG), 5.16(m, CH, PLA)。

[0146] - 第二步：

[0147] 通过与甲基丙烯酸酐的反应,凭借在 PLA- chNSAID 的末端的羟基而进一步改性在第一步中形成的聚合物。在通常的反应中,在装有磁力搅拌器和滴液漏斗的三颈烧瓶中将该经过初步加工的聚合物溶解于无水 CH_2Cl_2 (10 毫升)中。将所述烧瓶中的内容物冷却到 0°C 并加入三乙胺(1.5 当量;0.0018 摩尔)。搅拌该溶液,然后向所述溶液逐滴加入甲基丙烯酸酐(1.5 当量;0.0018 摩尔)在 CH_2Cl_2 (5 毫升)中的溶液。在 0°C 下继续搅拌 1 小时,然后在室温下搅拌一夜。通过过滤移除三乙胺盐,并在大量的石油醚中沉淀出聚合物。

[0148] 通过在 CD_3COCD_3 中的 ^1H NMR 表征:1.56(m, CH_3 , PLA), 1.97(m, CH_3 , 甲基丙烯酸酯), 3.65(m, CH_2 , PEG), 4.29(m, CH_2 , PEG), 5.17(m, CH, PLA), 5.64-6.20(m, $\text{CH}_2 = \text{C}$)。

[0149] 2.2. PLGA 与 PEG 1500 ($n = 34$)

[0150] - 第一步：

[0151] 在装有磁力搅拌棒的干燥的施兰克瓶中,使用辛酸亚锡作为催化剂(10 毫克),在氮气中将 PEG 1500(2.25 克;0.0015 摩尔)与外消旋丙交酯(0.865 克;0.006 摩尔)和乙交酯(0.697 克;0.006 摩尔)在 115°C 下反应 20 小时。然后,将聚合物溶解于三氯甲烷中,在大量的石油醚中沉淀。

[0152] 通过在 CD_3COCD_3 中的 ^1H NMR 表征:1.55(m, CH_3 , PLA), 3.64(m, CH_2 , PEG), 4.25(m, CH_2 , PEG), 4.84(m, CH_2 , PGA), 5.20(m, CH, PLA)。

[0153] - 第二步：

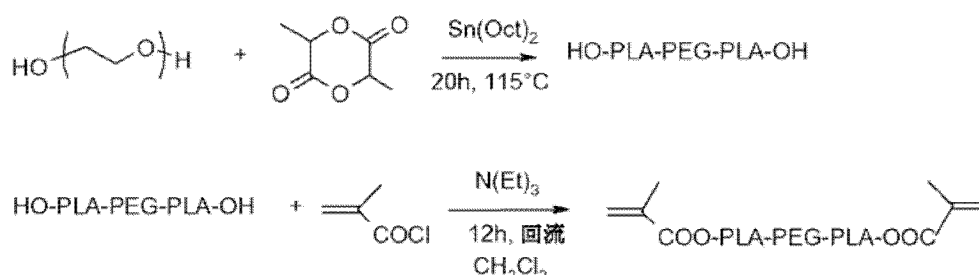
[0154] 通过与甲基丙烯酰氯的反应, 凭借在 PLA chNSAID 的末端的羟基而进一步改性在第一步中形成的聚合物。在通常的反应中, 在装有磁力搅拌器和滴液漏斗的三颈烧瓶中将该经过初步加工的聚合物溶解于无水 CH_2Cl_2 (20 毫升) 中。将所述烧瓶中的内容物冷却到 0°C 并加入三乙胺 (1.5 当量; 0.0045 摩尔)。搅拌该溶液, 然后向所述溶液逐滴加入甲基丙烯酰氯 (1.5 当量; 0.0045 摩尔)。在 0°C 下继续搅拌 1 小时, 然后在室温下搅拌一夜。通过过滤移除三乙胺盐, 并在大量的石油醚 / 乙醚中沉淀出聚合物。

[0155] 通过在 CD_3COCD_3 中的 ^1H NMR 表征: 1.56 (m, CH_3 , PLA), 1.94 (m, CH_3 , 甲基丙烯酸酯), 3.63 (m, CH_2 , PEG), 4.29 (m, CH_2 , PEG), 4.86 (m, CH_2 , PGA), 5.23 (m, CH, PLA), 5.64–6.15 (m, $\text{CH}_2 = \text{C}$)。

[0156] 以下的图示中概括了合成反应:

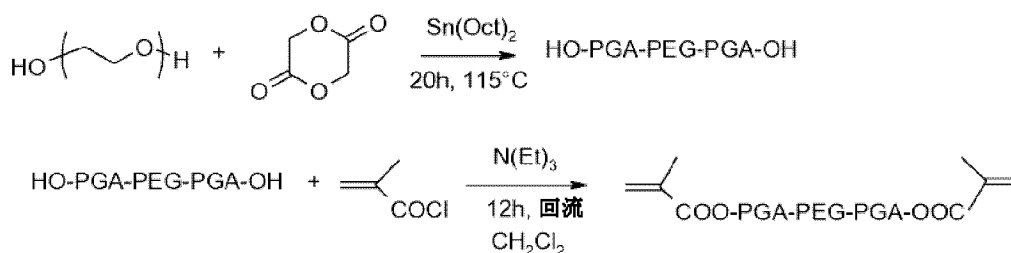
[0157] 丙交酯

[0158]



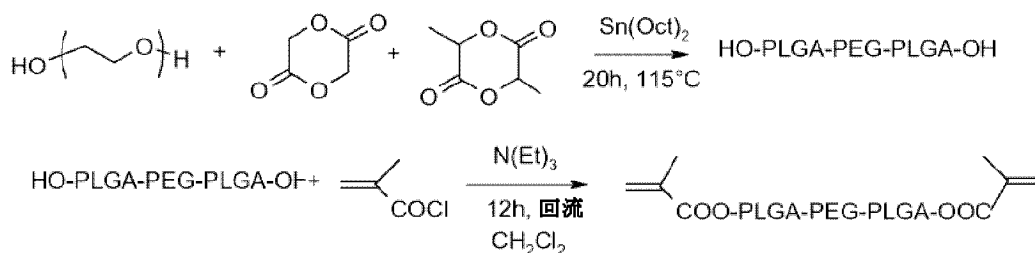
[0159] 乙交酯

[0160]



[0161] 50/50 丙交酯 / 乙交酯

[0162]



[0163] 3. 通过悬浮聚合合成微球:

[0164] 3.1. 用 PLA 交联剂由 HEMA/PEGMA 方法合成

[0165] 向 100 毫升的反应器中引入 88% 水解的聚乙烯醇的 0.5% 的水溶液 (90 毫升) 并在氮气气氛中静置 15 分钟。将溶解于 4.3 毫升二甲苯中的包含聚(乙二醇)甲醚甲基丙烯酸酯 (2.77 克)、PLA 交联剂 (0.7 克) 和 1 重量% 的 AIBN 的单体相通过 15 分钟的穿过该溶液的氮气鼓泡而脱气。在 50°C 下将所述单体相加入所述水相, 并通过螺旋桨类型的搅拌器以适当的速度搅动, 从而得到所需直径的单体液滴。将温度升高至 80°C 并搅拌 5 小时。

趁热过滤该混合物并用水和丙酮清洗。然后将珠粒冷冻干燥。尺寸为 390 ± 100 微米。

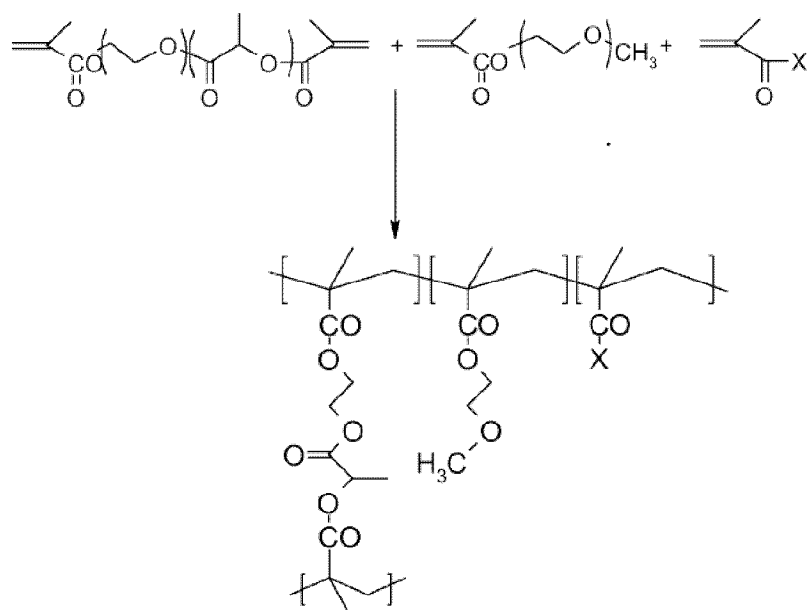
[0166] 3.2. 用 PLGA 交联剂由 HEMA/PEGMA 方法合成

[0167] 向 1000 毫升的反应器中引入 88% 水解的聚乙烯醇的 0.75% 的水溶液 (220 毫升) 并在氮气气氛中静置 15 分钟。将溶解于 10 毫升甲苯中的包含聚(乙二醇)甲醚甲基丙烯酸酯 (5.9 克; 19.6 毫摩尔)、PLGA 交联剂 (1 克; 1.7 毫摩尔) 和 1 重量% 的 AIBN 的单体相通过 15 分钟的穿过该溶液的氮气鼓泡而脱气。在 50°C 下将所述单体相加入所述水相, 并通过螺旋桨类型的搅拌器以适当的速度搅动, 从而得到所需直径的单体液滴。将温度升高至 80°C 并搅拌 5 小时。趁热过滤该混合物并用水和丙酮清洗。然后将珠粒冷冻干燥。尺寸为 246 ± 150 微米。

[0168] 3.3. 用 PLA 交联剂由 PEG 方法合成

[0169] 向 100 毫升的反应器中引入 88% 水解的聚乙烯醇的 0.5% 的水溶液 (90 毫升) 并在氮气气氛中静置 15 分钟。将溶解于 4.3 毫升二甲苯中的包含聚(乙二醇)甲醚甲基丙烯酸酯 (3.252 克)、PLA 交联剂 (0.36 克) 和 1 重量% 的 AIBN 的单体相通过 15 分钟的穿过该溶液的氮气鼓泡而脱气。在 50°C 下将所述单体相加入所述水相, 并通过螺旋桨类型的搅拌器以适当的速度搅动, 从而得到所需直径的单体液滴。将温度升高至 80°C 并搅拌 5 小时。趁热过滤该混合物并用水和丙酮清洗。然后将珠粒冷冻干燥。尺寸为 450 ± 100 微米。以下的图示中概括了合成反应:

[0170]



[0171] 4. 降解分析:

[0172] 称量 50 毫克的干燥微球, 并在独立的管形瓶中将其浸没于 10 毫升的 PBS 溶液内, 所述管形瓶保持在 37°C 或 70°C 。样品在计划时间点移除并且立即冷冻以停止降解过程。在每个时间点移除 6 个样品以测量该降解中的样品的变化量。测定每个样品溶液的 pH 并使用压缩方法 (用 TAX-T2 装置) 确定微球的机械性质。结果在以下表格中给出。

[0173]

微球	交联剂	尺寸 (微米)	降解时间 (天)
----	-----	---------	----------

P1	HEMA-PGA (4%)	100-300	8
P2	HEMA-PLGA (4%)	300-500	35
P3	HEMA-PLGA (4%)	100-300	14
P4	HEMA-PLGA (6%)	100-300	28

[0174] 5. 机械性质

[0175] 硬度和弹性对于栓塞微球的可注射性以及给定的血管网中的重新分配而言是主要的参数。

[0176] 如下表中的举例说明,本发明的微球在适当的介质中(如生理盐水、葡萄糖溶液、造影剂以及它们的混合物)溶胀后呈现硬度机械性能和弹性机械性能,所述硬度机械性能和弹性机械性能栓塞的技术条件相适应,并与现售的微球进行比较:在注射器和导管(最小内径为0.7毫米的微导管)中的注射过程中对抗压缩的硬度以及在变形后快速恢复其形状的弹性。

	Embosphere®	Embozene®	Hepasphere®	本发明的微球 (P2)
[0177] 杨氏模型 (兆帕)	3.79±0.6	1.93±0.8	2.6	3.64±0.87
屈服强度 (兆帕)	1.28±0.4	0.1±0.06	0.22±0.13	0.33±0.18

[0178] 6. 体内试验

[0179] 如上文所示地制备的微球(P1, HEMA-PGA 交联剂, 200 微米, 2 克, 已消毒, 尺寸为 100-300 微米)在 120℃ 下消毒 20 分钟, 并且将其混悬在生理盐水和含碘造影剂的混合物(4 毫升中 250 毫克)中并通过 1 毫升的注射器用微导管缓慢注入肾脏血流, 所述微导管末端优选地位于猪的肾脏动脉口。所述微导管未被堵塞, 在人工注射所述微球混悬液的过程中也没有阻力。在栓塞过程末期, 用血管造影控制装置观察到在被栓塞部分中的血管阻塞。动物在 48 小时后处死并且对肾脏取样。在病理学显微镜检查下, 微球在肾脏内可见。该微球完全闭塞了数个小叶间动脉的血管腔。它们看起来为清晰的球形。一些炎症细胞存在于微球上。部分的吸收(~50%)清晰可见(有空泡存在)。

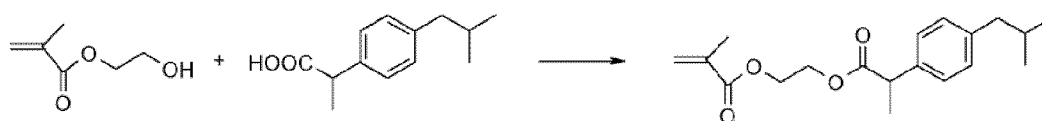
[0180] 实施例 2

[0181] 1. 布洛芬单体的合成:

[0182] 1.1. HEMA-iBu:

[0183] 进行以下反应:

[0184]



[0185] 在装有磁性搅拌棒的圆底烧瓶中, 在氮气气氛中将布洛芬(0.34 克; 1.65 毫摩尔)

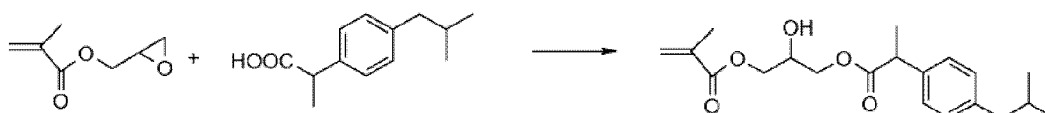
和 4-二甲基氨基吡啶 (0.01 克 ;0.09 毫摩尔) 溶解于无水 CH_2Cl_2 (4 毫升) 中。在 0°C 下顺序地加入甲基丙烯酸羟乙酯 (0.21 克 ;1.65 毫摩尔) 以及二环己基碳二亚胺 (0.34 克 ;1.65 毫摩尔) 溶解于 2 毫升无水 CH_2Cl_2 中的混合物。在 0°C 下反应 24 小时后, 过滤该混合物并用硅胶柱 (环己烷 / 乙酸乙酯 :2/1) 纯化该粗产物。

[0186] 通过在 CD_3COCD_3 中的 ^1H NMR 表征 :0.88(d, CH_3 , 异丙基), 1.43(d, $\text{CH}_3\text{-CH}$, 布洛芬), 1.85(m, CH_3 , 甲基丙烯酸酯 + CH-iPr , 布洛芬), 2.44(d, $\text{CH}_2\text{-苯基}$, 布洛芬), 3.75(q, 苯基 - CH-COO- , 布洛芬), 4.31(m, CH_2 , HEMA), 5.59-5.98(m, $\text{CH}_2 = \text{C}$), 7.16(dd, C_6H_4)。

[0187] 1. 2. GMA-iBu

[0188] 进行以下反应 :

[0189]



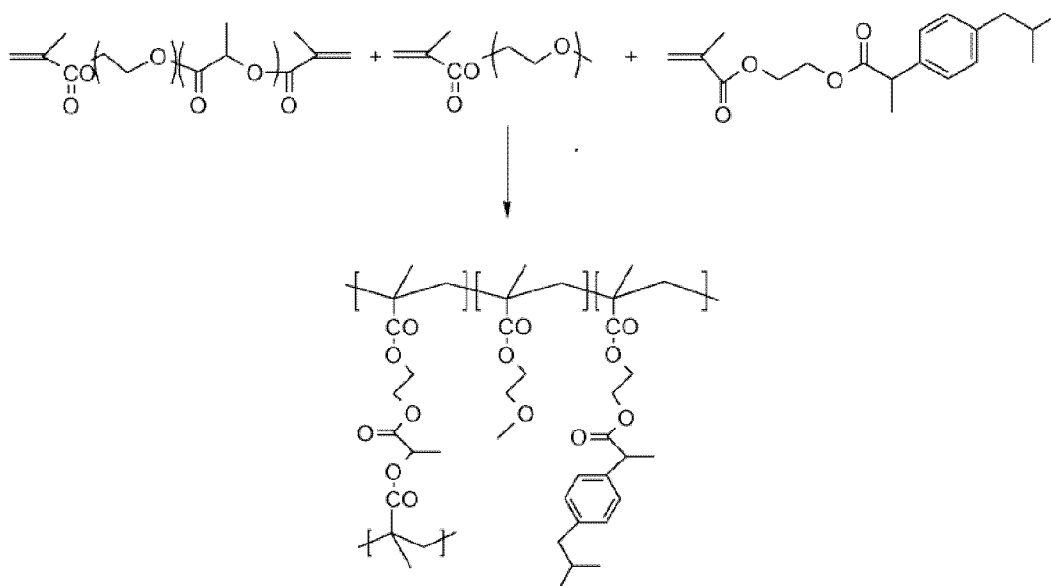
[0190] 将甲基丙烯酸缩水甘油酯 (1.348 克 ;9.5 毫摩尔)、布洛芬 (1.955 克 ;9.5 毫摩尔)、对苯二酚 (0.2 克) 和吡啶 (2 毫升) 溶解于 5 毫升的 DMF 中。在 40°C 下在真空下振摇该混合物 6 小时。然后, 将所述混合物冷却并倒入 NaHCO_3 的饱和水溶液中 (20 毫升)。用乙酸乙酯萃取有机相 3 次, 用饱和 NaCl 溶液清洗, 用 MgSO_4 干燥, 并在减压下蒸发溶剂。用色谱分析 (乙酸乙酯 / 环己烷 :1/5) 纯化残余物。收率为 40%。

[0191] 通过在 CDCl_3 中的 ^1H NMR 表征 :0.89(d, CH_3 , 异丙基), 1.51(d, $\text{CH}_3\text{-CH}$, 布洛芬), 1.85(m, CH-iPr , 布洛芬), 1.94(s, CH_3 , 甲基丙烯酸酯), 2.45(d, $\text{CH}_2\text{-苯基}$, 布洛芬), 3.75(q, 苯基 - CH-COO- , 布洛芬), 4.08-4.19(m, $\text{CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2$), 5.60-6.12(m, $\text{CH}_2 = \text{C}$), 7.16(dd, C_6H_4)。

[0192] 2. 通过悬浮聚合合成微球

[0193] 进行以下反应 :

[0194]



[0195] 向 1000 毫升的反应器中引入 88% 水解的聚乙烯醇的 0.75% 的水溶液 (220 毫升) 并在氮气气氛中静置 15 分钟。将溶解于 10 毫升甲苯中的包含 HEMA-iBu (1.6 克 ;5 毫摩

尔)、聚(乙二醇)甲醚甲基丙烯酸酯(5.9克;19.6毫摩尔)、PLGA交联剂(1克;1.7毫摩尔)和1重量%的AIBN的单体相通过15分钟的穿过该溶液的氮气鼓泡而脱气。在50℃下将所述单体相加入所述水相,并通过螺旋桨类型的搅拌器以适当的速度搅动,从而得到所需直径的单体液滴。将温度升高至80℃并搅拌5小时。趁热过滤该混合物并用水和丙酮清洗。然后将珠粒冷冻干燥。

[0196] 在下表中概括了所制备的微球的特性:

[0197]

微球	交联剂	iBu	尺寸
P5	HEMA-PLGA(8%)	20	40-100
P6	TEG-PLGA(5%)	20	40-100
P7	TEG-PLGA(3%)	43	40-100

[0198] 3. 布洛芬在体外的释放:

[0199] 将装载220毫克布洛芬的微球(P6)混悬于装有30毫升的PBS(pH7.4)的管形瓶中。所述管形瓶在37℃下培育并持续振摇。每隔一定时间,将管形瓶离心分离10秒并从释放介质中取出样品(100微升)以用于UV和HPLC分析。在继续培育前,用新鲜缓冲液替换取出的量,继而重新混悬。

[0200]	微球	释放的 iBu %		
		第 30 天	第 60 天	第 90 天
	P6 TEG-PLGA(5%)-20% iBu	6	8	14
	P7 TEG-PLGA(3%) 43% iBu	1	1.5	2

[0201] 4. 体内试验:微球(P8+P9)在绵羊肩关节中的关节内注射

[0202] 微球植入研究在绵羊肩关节处(孟肱关节)进行。注射两种有炎症反应的微球(40-100微米):可吸收的微球(具有6%的PEGMA 300的P8-TEG-PLGA)和不可吸收的微球(具有6%的PEGMA 300的P9-PEG二丙烯酸酯(M=575))。在关节内注射后一周和一月后,将可吸收的微球所诱导的滑膜炎症反应与不可吸收的微球所引发的炎症进行比较。

[0203] 在无菌条件下,将去除热源的并且经消毒的微球混悬于生理血清中。然后,将1毫升的无菌注射器装载相当于50毫克干燥微球的量的微球丸剂。在普通麻醉下,在6只成年绵羊(3-4岁)的右肩上进行滑液穿刺术,然后将包含微球的注射器装在位于关节腔中的针头上。缓慢地将微球注入关节间隙。

[0204] 在一周和四周后,处死动物(每组3只)并从肩部回收滑液。将整个肩关节移除并固定在10%福尔马林中。然后切除滑膜组织并且用苏木精/曙红着色以进行显微镜观察。

[0205] 在所述关节处,注射的微球位于所述滑液中或位于关节的滑膜内层。微球向关节囊内层的迁移不会导致细胞增殖。将滑膜组织对所述可吸收的微球的炎症反应与不可吸收的微球所诱导的炎症进行比较。对并入所述滑膜内层的微球周围的细胞进行计数(0.1平方毫米区域)。一周之后,在不可吸收的微球周围观察到253+/-57个细胞,而在可吸收的

微球周围仅观察到 83 ± 15 个细胞 ($p < 0.0001$)。注射后一个月,与可吸收的微球周围的 98 ± 36 个细胞 ($p = 0.0005$) 相比,在不可吸收的微球周围有 172 ± 34 个细胞。与对不可吸收的微球所观察到的相反,在所述可吸收的微球周围不存在巨噬细胞,证明在使用这些可吸收的颗粒的关节中的炎症诱导水平低。

[0206] 在滑液中,注射后一个月时,所述可生物降解的微球已经有利地在平面切片 (flat fragment) 中消失,表明微球的吸收已经发生。对位于滑膜内的微球而言,它们是高度变形且空泡化的。

[0207] 组织学显示,可吸收的微球向所述滑膜内层迁移,并且肩关节的滑膜组织良好地耐受这些固定后的微球而无明显的细胞增殖。而且,微球的吸收并未诱导炎症反应。

[0208] 实施例 3

[0209] 1. 具有 HEMA-PLGA 交联剂和羟基官能团的微球:

[0210] 向 500 毫升的反应器中引入 88% 水解的聚乙烯醇的 0.5% 的水溶液 (300 毫升) 并在氮气气氛中静置 15 分钟。将溶解于 14 毫升甲苯中的包含聚(乙二醇)甲基丙烯酸酯 (9.45 克; 17.97 毫摩尔)、聚(乙二醇)甲醚甲基丙烯酸酯 (5.47 克; 18.23 毫摩尔)、PLGA 交联剂 (0.9 克; 1.52 毫摩尔) 和 1 重量% 的 AIBN 的单体相通过 15 分钟的穿过该溶液的氮气鼓泡而脱气。在 50°C 下将所述单体相加入所述水相,并通过螺旋桨类型的搅拌器以适当的速度搅动,从而得到所需直径的单体液滴。将温度升高至 80°C 并搅拌 5 小时。趁热过滤该混合物并用水和丙酮清洗。然后将珠粒冷冻干燥。

[0211] 2. 具有 HEMA-PLGA 交联剂和酸官能团的微球:

[0212] 向 500 毫升的反应器中引入 88% 水解的聚乙烯醇的 0.5% 的水溶液 (300 毫升) 并在氮气气氛中静置 15 分钟。将溶解于 14 毫升甲苯中的包含甲基丙烯酸 (2.33 克; 27.07 毫摩尔)、聚乙二醇甲基丙烯酸酯 (8.05 克; 26.83 毫摩尔)、PLGA 交联剂 (1.32 克; 2.24 毫摩尔) 和 1 重量% 的 AIBN 的单体相通过 15 分钟的穿过该溶液的氮气鼓泡而脱气。在 50°C 下将所述单体相加入所述水相,并通过螺旋桨类型的搅拌器以适当的速度搅动,从而得到所需直径的单体液滴。将温度升高至 80°C 并搅拌 5 小时。趁热过滤该混合物并用水和丙酮清洗。然后将珠粒冷冻干燥。

[0213] 3. 具有 PEG1500-PLGA 交联剂和酸官能团的微球: 向 2000 毫升的反应器中引入溶解于 200 毫升环己烷中的 Span80® (1%) 溶液并在氮气气氛中静置 15 分钟。将溶解于 28 毫升水中的包含丙烯酸 (2.4 克; 33.3 毫摩尔)、N,N-二甲基丙烯酰胺 (4 克; 40.35 毫摩尔)、PEG-PLGA 交联剂 (3 克) 和 1 重量% 的过硫酸氢铵的单体相通过 15 分钟的穿过该溶液的氮气鼓泡而脱气。在环境温度下将所述单体相加入所述有机相,并通过螺旋桨类型的搅拌器以适当的速度搅动,从而得到所需直径的单体液滴。将温度升高至 70°C 并搅拌 2 小时。趁热过滤该混合物并用水和丙酮清洗。然后将珠粒冷冻干燥。